

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-128958

(P2002-128958A)

(43)公開日 平成14年5月9日(2002.5.9)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード*(参考)
C 0 8 L 5/08		C 0 8 L 5/08	4 C 0 8 1
C 0 8 J 5/18	C F J	C 0 8 J 5/18	4 F 0 7 1
C 0 8 L 5/04		C 0 8 L 5/04	4 J 0 0 2
99/00	Z B P	99/00	4 L 0 4 1
D 0 1 F 8/16		D 0 1 F 8/16	

審査請求 有 請求項の数12 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-330673(P2000-330673)

(22)出願日 平成12年10月30日(2000.10.30)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成12年5月1日  
日本キチン・キトサン学会発行の「キチン・キトサン研  
究 第6巻 第2号」に発表

(71)出願人 59810/703

西村 紳一郎

北海道札幌市中央区北9条西16丁目1-1  
-302

(71)出願人 000241957

北海道電力株式会社

北海道札幌市中央区大通東1丁目2番地

(71)出願人 500503551

株式会社生物有機化学研究所

北海道札幌市清田区美しが丘四条9丁目2  
番1号

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 稔 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ハイブリッド繊維及び膜並びにそれらの製造方法

(57)【要約】

【課題】 医用材料として優れたハイブリッド繊維及び  
膜を提供する

【解決手段】 1以上の 酸性生体高分子と1以上の塩  
基性生体高分子よりなる複合体を含む成形物であって、  
該複合体は酸性生体高分子100重量部に対して塩基性  
生体高分子0.02~2.0重量部を含む成形物、特に  
繊維及び膜を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 1以上の酸性生体高分子と1以上の塩基性生体高分子よりなる複合体を含む成形物であって、該複合体は酸性生体高分子100重量部に対して塩基性生体高分子0.02～2.0重量部を含む成形物。

【請求項2】 繊維である請求項1に記載の成形物。

【請求項3】 膜である請求項1に記載の成形物。

【請求項4】 酸性生体高分子が、カルボキシル基、硫酸基、スルホン酸基、又はリン酸基を有する請求項1～3のいずれかに記載の成形物。

【請求項5】 酸性生体高分子がアルギン酸、ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸よりなる群から選択される請求項4に記載の成形物。

【請求項6】 塩基性生体高分子が、アミノ基、イミノ基、又はグアニニノ基を有する請求項1～5のいずれかに記載の成形物。

【請求項7】 塩基性生体高分子がキトサンである請求項6に記載の成形物。

【請求項8】 酸性生体高分子がアルギン酸であり、塩基性生体高分子がキトサンである請求項1～3のいずれかに記載の成形物。

【請求項9】 酸性生体高分子の分子量が50,000以上であり、塩基性生体高分子の分子量が300以上である請求項1～8のいずれかに記載の成形物。

【請求項10】 (1) 酸性生体高分子と塩基性生体高分子との複合体の溶液を調製し；

(2) 該複合体の溶液を、アルカリ土類金属塩を含む水溶液からなる第1凝固浴中に押し出して複合体を凝固させ；

(3) 該凝固物を、アルカリ土類金属塩を含む水／アルコール溶液からなる第2凝固浴に浸漬し；

(4) 場合により該凝固物を延伸する；

ことを含んでなる請求項1～9のいずれかに記載の成形物の製造方法。

【請求項11】 成形物が繊維であり、複合体の溶液を紡糸ノズルから第1凝固浴中に押し出す請求項10に記載の製造方法。

【請求項12】 成形物が膜であり、複合体の溶液をスリットから第1凝固浴中に押し出す請求項10に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は塩基性生体高分子と酸性生体高分子複合体よりなる成形物、特に繊維及び膜に関する。本発明は、またそれら成形物の製造方法に関する。

【0002】自然界に豊富に存在する生体高分子は、抗菌性、キレート形成能、保水性、免疫増強作用、血液凝固因子阻害性、抗炎症作用、細胞膜間マトリックス作用等の様々な機能を保持しており、化粧品、医薬品、抗菌剤などに広く応用されている。

【0003】例えば、塩基性生体高分子キトサンは抗菌剤として利用されている。代表的な硫酸化ムコ多糖であるコンドロイチン硫酸は食品の乳化安定剤、保水剤として使用されているが、最近グルコサミンと併せて摂取すれば、変形性関節症による痛みを抑える効果が見出され関節症の治療に期待されている。また酸性生体高分子であるヒアルロン酸は保湿剤として種々の化粧品に、保湿性を利用して関節機能改善剤として医薬に使用されている。またヘパリンはその血液凝固防止作用を利用して各種血栓・塞栓症の治療および予防や輸血・血液検査時などの血液凝固防止に使用されている。アルギン酸は生体適合性を有し、且つ酸性で糸状ゲルを形成するためこの性質を利用してアルギン酸繊維がつくられ、手術糸などの医療用として使用されている。キチンは優れた生体適合性や鎮痛、止血などの効果により創傷治癒を促進するため創傷被覆保護材に使用されている。

【0004】しかしながらこれらの使用は生体高分子を単独で使用したものであり、特定の生体高分子に限られた用途にしか使用されていないという問題点を有している。

【0005】最近、特に細胞外マトリックス（生体組織中の個々の細胞、あるいは細胞集団と細胞集団の間のすきまを満たしている複雑な生体高分子集合体）は臓器などの固さ、強さ、柔軟性などの役割だけでなく、細胞の増殖、分化、異動などに影響を与え、その結果発生、加齢、がんの転移、組織構築、創傷治癒、生体防御などの生物学的役割を果たしていることが明らかになってきた。細胞外マトリックスを構成している主な成分の一つのプロテオグリカン（ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、ケラタン硫酸などのグルコサミノグルカンによってコアタンパク質が橋渡しされた複合タンパク質である。最近コアタンパク質を架橋するグルコサミノグルカンが細胞接着阻害性、軟骨細胞の分化・形成、細胞の移動に重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。

【0006】そこで、生体高分子を単独で用いるのではなく、2以上の生体高分子を複合化させて使用する機能性複合体の作製が試みられている。これはそれぞれの生体高分子の機能あるいは特性を持たせると共に、それら機能あるいは特性を相乗的に働かせることを期待してのことである。そのような複合体の例として酸性糖ーキトサン結合体を作成することが試みられている（特開平11-21302号公報）が、これは結合体を形成させることによりマイルドな条件下で水溶性となるキトサンを提供したものでキトサンの使用法の改良および有効性改善に利用することを目的としたものである。

【0007】近年、生体材料として体内埋め込み材に実用化されているコラーゲンとキチンオリゴマーを複合化することにより、免疫賦活性などの新たな機能を保持する生体材料の開発が行われている。例えば、キチンオリ

ゴマーとコラーゲンをエチレングリコールエーテルやグルタルアルデヒドにて化学的に架橋する方法を利用した研究がある(キチン・キトサン研究 Vol. 6, No. 2, 190-191頁(2000))。この方法は架橋剤がコラーゲン蛋白分子内で非特異的に結合しコラーゲン蛋白を変性するので、より温和な結合法の開発が必要である。

【0008】また、酸性生体高分子のリン酸化キチンとアルギン酸塩を湿式混合紡糸法によりアルギン酸塩単独繊維に比べ湿強度に優れたしなやかな繊維を得られることが報告されている(高分子討論会第48回(1999)予稿集、48巻、12号、3262-3263頁)。これはリン酸化キチンがたまたまアルギン酸と同様にカルシウムイオンでゲル化するため両者の混合紡糸に成功したが一般的なハイブリッドポリマーの製法とは言い難くより細胞外マトリックス機能をもつ材料の優れた製法が望まれている。

【0009】本発明は、それぞれ固有の機能をもつ生体高分子の少なくとも2種以上を複合化させ、それぞれの成分の少なくとも固有の機能および物理的特性、あるいは相乗的機能および物理的特性を有する、医用材料に適したハイブリッド繊維及び膜を提供することを目的とする。また本発明は化学的な架橋剤を使用せず、温和な条件で且つ簡単な操作でしかも大量に生産しうる、ハイブリッド繊維あるいは膜の製造方法を提供することも目的とする。

【0010】本発明は、1以上の酸性生体高分子と1以上の塩基性生体高分子よりなる複合体を含む成形物であって、該複合体は酸性生体高分子100重量部に対して塩基性生体高分子0.02~2.0重量部を含む成形物に関する。好ましくは成形物は繊維又は膜である。本明細書で用いる「酸性生体高分子」とは、カルボキシル基、硫酸基、スルホン酸基、リン酸基等の酸性の基、またはその塩を有する天然に由来する高分子をいう。好ましい態様では生体高分子は多糖類である。天然に存在する高分子を加水分解に付して上記酸性基又はその塩を生じさせたものも「酸性生体高分子」に含む。また、天然に存在する生体高分子をいずれかの物理的、化学的、あるいは酵素的手段により低分子量化したものも「酸性生体高分子」に含む。しかしながら、酸性生体高分子の分子量は少なくとも50,000、好ましくは少なくとも100,000であることが必要である。

【0011】カルボキシル基を有する酸性生体高分子の例としては、グルコン酸、グルクロン酸、イズロン酸、D-マンヌロン酸、ガラクトン酸、グルロン酸、シアル酸を含むポリマー、例えばヒアルロン酸、アルギン酸、ヘパリン等が挙げられる。硫酸基を有する酸性生体高分子の例としては、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパリン等が挙げられる。

【0012】スルホン酸基を有する酸性生体高分子の例

としてはヘパリン、ヘパラン硫酸等が挙げられる。リン酸基を有する酸性生体高分子の例としてはDNA、RNA等が挙げられる。複合体の製造においてこれら酸性生体高分子の2種以上を用いてもよい。

【0013】本明細書において「塩基性生体高分子」とは、アミノ基、イミノ基、グアニン基等の塩基性の基またはその塩を有する天然に由来する高分子をいう。天然に存在する生体高分子を加水分解に付して上記塩基性基又はその塩を生じさせたものも「塩基性生体高分子」に含む。また天然に存在する高分子をいずれかの物理的、化学的、あるいは酵素的手段により低分子量化したものも「塩基性生体高分子」に含む。しかしながら、塩基性生体高分子の分子量は少なくとも300、好ましくは少なくとも700、より好ましくは少なくとも1,000であることが必要である。塩基性生体高分子の例はキトサン、ポリアミン、ポリリジン、ポリアルギニン、ポリガラクトサミン、ヒストン、クロマチン等である。

【0014】酸性生体高分子と塩基性生体高分子の好ましい組み合わせとしてはアルギン酸-キトサン、ヒアルロン酸-キトサン等を挙げることができる。複合体の製造においてこれら塩基性生体高分子の2種以上を用いてもよい。

【0015】本発明の複合体における酸性生体高分子と塩基性生体高分子との割合は、酸性生体高分子100重量部に対して、塩基性生体高分子0.02~2.0重量部、好ましくは0.5~1.5重量部である。0.02重量部未満であると複合化の効果が得られず、2.0重量部を越えると紡糸性又は製膜性の悪化を招くこととなる。

【0016】本発明における酸性生体高分子と塩基性生体高分子との複合体は、酸性生体高分子が有するアニオンと塩基性生体高分子が有するカチオンとの静電的相互作用により、両者が結合して複合体を形成するものと考えられる。

【0017】本発明は、上記成形物の製造方法にも関する。その方法は、

- (1) 酸性生体高分子と塩基性生体高分子の複合体の溶液を調製し；
- (2) 該複合体の溶液を、アルカリ土類金属塩を含む水溶液からなる第1凝固浴中に押し出して複合体を凝固させ；
- (3) 該凝固物を、アルカリ土類金属塩を含む水/アルコール溶液からなる第2凝固浴に浸漬し；
- (4) 場合により該凝固物を延伸する；ことを含んでなる。

【0018】複合体の溶液は、例えば、酸性生体高分子の溶液と塩基性生体高分子の溶液を混合すれば得ることができる。好ましい態様では溶媒は水であり、それぞれの成分の水溶液を混合することにより複合体の水溶液を容易に得ることができる。

【0019】第1凝固浴としては、水溶性のアルカリ土類金属の塩を水に溶解した溶液が使用される。アルカリ土金属塩としてはカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等が挙げられるが塩化カルシウムが好ましい。これらの金属塩を混合して使用することも可能である。金属塩の濃度は1～5%範囲で使用できる。塩化カルシウムの場合3%が好ましい濃度であるが、複合体の種類により異なることは言うまでもない。

【0020】また第2凝固浴は、水/アルコール混合溶媒にその混合溶媒に可溶性のアルカリ土類金属塩を溶解した溶液が使用できる。アルカリ土類金属塩としてはカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等が挙げられるが塩化カルシウムが好ましい。これらの金属塩を混合して使用することも可能である。金属塩の濃度は1～5%範囲で使用できる。塩化カルシウムの場合3%が好ましい濃度であるが、複合体の種類により異なることは言うまでもない。混合溶媒に使用するアルコールとしてはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等を挙げることができるが、繊維、膜へ加工を考慮するとメタノールが好ましい。水/アルコールの割合は、10/90～70/30（容量/容量）、好ましくは45/55～55/45（容量/容量）とする。

【0021】本発明の成形物が繊維である場合には、例えば以下のようにして製造することができる。複合体溶液を適当な紡糸ノズルから第1凝固浴槽に押し出し、次に第2凝固浴槽に移した後、第1ローラーと第2ローラーで適切な延伸倍率で延伸した後、巻き取りローラーで巻き取ることにより繊維を得ることが出来る（図1を参照）。このようにして巻き取った繊維はアルコールなどに浸漬し、洗浄後、風乾する。

【0022】本発明の成形物が膜である場合には、例えば以下のようにして製造することができる。複合体溶液を適当なスリットから第1凝固浴槽に押し出し、次に第2凝固浴槽に移した後、第1ローラーと第2ローラーで適切な圧延倍率で圧延延伸した後、巻き取りローラーで巻き取ることにより製膜することが出来る。このようにして巻き取った膜はアルコールなどに浸漬洗浄後、風乾する。

【0023】他の生体高分子成分、例えばキトサン-アルギン酸に第3成分のヒアルロン酸を加え機能を補充する場合には、例えば以下のようにして行なうことができる。

(1) アルギン酸-ヒアルロン酸-キトサン複合体の水溶液を調製し、上述のように第1凝固浴及び第2凝固浴を通して紡糸又は製膜する。

(2) アルギン酸-キトサン複合体の水溶液を調製し、この水溶液を上述の第1凝固浴に通した後、ヒアルロン酸を溶解しておいた上述の第2凝固浴に通す。

【0024】以下に実施例を用いて本発明を説明するが、実施例により本発明の範囲が限定されるものでない

のは勿論である。

【0025】

【実施例】実施例1：アルギン酸とキトサンのハイブリッド繊維（1）

紡糸液の調製

4（重量/容量）%のアルギン酸ナトリウム（紀文フードケミファ社製、 $\text{NSPH}_2$ 、分子量600,000）水溶液を布で約0.5 kgf/cm<sup>2</sup>で加圧濾過した。ろ液にキトサン（分子量985）を、その濃度が0.05（重量/容量）%となるように加え、攪拌溶解し、減圧脱泡してアルギン酸-キトサン複合体の水溶液を調製し紡糸液とした。

紡糸操作

簡易紡糸装置（図1）を用いて紡糸を以下に行なった。50ホール（直径0.1mm）のノズルから、約0.6 kgf/cm<sup>2</sup>の加圧条件で、塩化カルシウムの3（重量/容量）%水溶液（第1凝固浴：浴長40cm）に押し出し、次に塩化カルシウムの3（重量/容量）%水/メタノール（1/1（容量））溶液（第2凝固浴：浴長40cm）溶液に浸漬した後、ローラー（第1ローラー；速度7.6m/min、第2ローラー；速度7.8m/min；延伸倍率1.03）にかけ、最後に巻き取りローラーで巻き取りを行った後、メタノールに約3時間浸漬し風乾させ、しなやかなアルギン酸-キトサンハイブリッド繊維を得た。またキトサンを加えないことを除けば上述の方法と同様にしてアルギン酸単独の繊維を得た。この繊維はしなやかさに欠けていた。

繊維特性

得られたハイブリッド繊維の強度をアルギン酸単独で紡糸した繊維と比較した。繊維強度はJIS1013-7.5及び7.6に従い、引張強度（Tensile Strength）と結節強力（Knot Strength）をそれぞれ乾燥状態と湿潤状態で測定した。結果を図2及び図3に示す。得られた繊維の乾燥状態における引張強度は1.6cN/dTexとなり、アルギン酸単独繊維（1.2cN/dTex）を上回る強度を示した。他方乾燥状態における結節強力はアルギン酸単独繊維が0.43cN/dTexであるに対し、ハイブリッド繊維は0.41cN/dTexとほぼ同程度であったが、湿潤状態におけるそれらの結節強力はそれぞれ0.36cN/dTex及び0.51cN/dTexとなり、ハイブリッド繊維は約1.4倍の強さを示した。

【0026】実施例2：アルギン酸とキトサンのハイブリッド繊維（2）

実施例1の方法において紡糸液中のキトサン濃度を0.02, 0.035, 0.05, 及び0.065（重量/容量）%としたことを除いては実施例1と同様に紡糸液の調製、紡糸を行い、しなやかな繊維を得た。得られた繊維の乾燥状態及び湿潤状態における引張強度及び結節強力を実施例1と同様にして測定した。これらの繊維の乾燥状態における引張強度は1.2～1.6cN/dTex

e xとなり、アルギン酸塩単独 (1.2cN/dTex) を上回る強度を示し、キトサン添加量の増大に伴って増加した。また湿潤状態における引張強度は乾燥状態のその約30%に低下した。一方、乾燥状態における結節強度は引張強度の約1/2に低下したが、湿潤状態においてはほぼ同等の強度を示した。それぞれの強度の乾湿強度比を図4に示す。ハイブリッド繊維において結節強度の乾湿強度比が大きく改善されている。湿潤状態での結節強度は医用材料への応用に重要な要因であるのでこれが改善されることは重要である。

【0027】本発明の以上の例はキトサンとアルギン酸との分子間相互作用の関与を立証するものであり、アルギン酸単独ポリマーより物理的性質が改善されたハイブ

リッド繊維が作製出来る。またキトサンは比較的高価であるがキトサン-アルギン酸繊維は安価に製造できる経済的な効果もあり医用材料への応用をより一層可能とするものである。

【図面の簡単な説明】

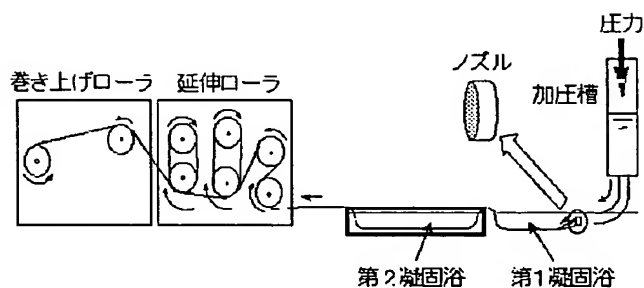
【図1】 本発明のハイブリッド繊維の製造に用いた簡易紡糸装置を示す。

【図2】 本発明のアルギン酸/キトサン複合体の繊維とアルギン酸単独の繊維の引張強度の比較を示す。

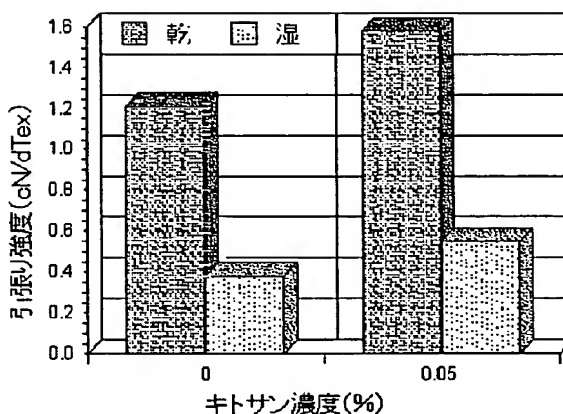
【図3】 本発明のアルギン酸/キトサン複合体の繊維とアルギン酸単独の繊維の結節強度の比較を示す。

【図4】 アルギン酸/キトサン複合体の繊維の引張強度と結節強度の乾湿強度比を示す。

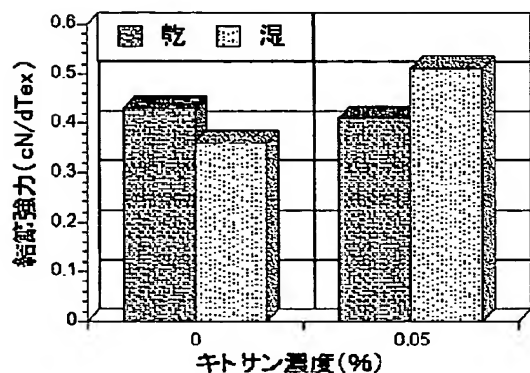
【図1】



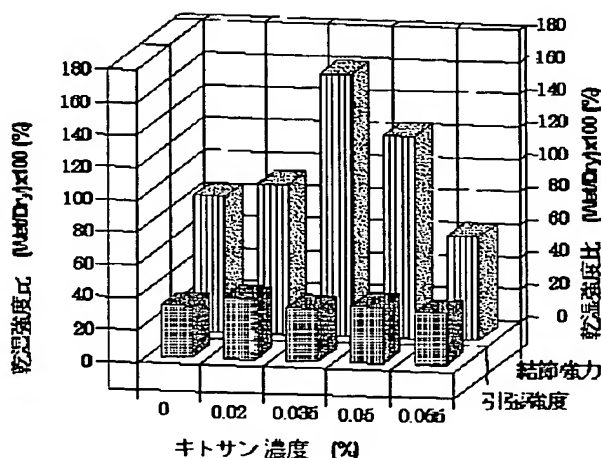
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	(参考)
// A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	V

(72)発明者 戸倉 清一	Fターム(参考) 4C081 AB11 AC03 BA14 BB07 CA062
大阪府吹田市泉町5-13-16-103	CA242 CC05 CC08 CD041
(72)発明者 西村 紳一郎	CD051 CD061 CD071 CD081
北海道札幌市中央区北9条西16丁目1-1	CD092 DA02 DA04 DB01
-302	DC13 DC14 EA02 EA03 EA05
(72)発明者 田村 裕	EA06
大阪府茨木市中村町1-7	4F071 AA08 AA70 AA74 AA81 AB15
	AD01 AG32 AG36 AH19 BA02
	BB06 BB07 BC01
	4J002 AB051 AB052 AD001 AD002
	AJ001 AJ002 GB00 GB04
	4L041 AA02 AA18 BD07 CA55 DD01

**HYBRID FIBER AND MEMBRANE AND ITS MANUFACTURING METHOD**

**Patent number:** JP2002128958  
**Publication date:** 2002-05-09  
**Inventor:** TOKURA SEIICHI; NISHIMURA SHINICHIRO; TAMURA YUTAKA  
**Applicant:** NISHIMURA SHINICHIRO;; HOKKAIDO ELECTRIC POWER;; SEIBUTSU YUKI KAGAKU KENKYUSHO  
**Classification:**  
- **international:** C08L5/08; C08J5/18; C08L5/04; C08L99/00; D01F8/16; A61L27/00  
- **european:**  
**Application number:** JP20000330673 20001030  
**Priority number(s):** JP20000330673 20001030

AD

[Report a data error here](#)**Abstract of JP2002128958**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide hybrid fibers or membranes which are composed of a composite obtained by compounding at least two types of biopolymers having respective inherent functions, and have at least functions and physical properties or a synergistic function and physical properties inherent in respective components and can be produced without using a chemical crosslinking agent under mild conditions in a simple operation and, in addition, in mass production and are suitable in use as medical materials, and a method for manufacturing the same. **SOLUTION:** Molded products, particularly fibers and membranes comprise a composite composed of one or more acidic biopolymers and one or more basic biopolymers in an amount of 0.02-2.0 pts.wt. based on 100 pts.wt. acidic biopolymers.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide